

論文審査の結果の要旨

Kisspeptin expression is decreased in the arcuate nucleus of hypothyroid female rats with irregular estrus cycles

発情周期異常を認める甲状腺機能低下モデル雌ラットでは
視床下部弓状核におけるキスペプチンの発現が低下する

日本医科大学大学院医学研究科 外科系整形外科学分野
大学院生 友利 裕二
Neuroscience Research 2017 年掲載予定

甲状腺機能低下症は月経障害や不妊症と関連していることが広く知られており、甲状腺機能低下症と生殖機能の異常は密接に関連しているものと考えられるが、そのメカニズムについては不明な点が多く、生殖機能の調節に中心的役割を果たしているキスペプチンニューロンに対してどのような影響を与えているかについては解明されていなかった。申請者は甲状腺機能低下症における生殖機能障害が、視床下部前腹側室周囲核 (AVPV) および弓状核 (ARC) に局在するキスペプチンニューロンの活性の変化によって生じる可能性が高いと考え、甲状腺ホルモンの欠乏がキスペプチンニューロンに及ぼす影響について検討した。甲状腺機能低下症モデルは雌 8 週齢の Wistar-Imamichi ラットにプロピルチオウラシル (PTU) を飲水投与する方法を用い、PTU 投与群 (PTU 群) と濾過水を飲水投与した群 (Control 群) の 2 群に分けて検討した。また、PTU 群が甲状腺機能低下症モデルとして適切であることを、血中甲状腺ホルモンおよび甲状腺刺激ホルモンを測定することで確認した。血中生殖関連ホルモンについては両群間で差を認めなかったが、発情周期に関しては PTU 群の全個体で異常を認め、卵胞発育に異常をきたしていると考えられた。*in situ* hybridization では、PTU 群において ARC の *Kiss1* mRNA 発現細胞数は有意に減少していたが、AVPV の *Kiss1* mRNA 発現細胞数は両群間で有意差を認めなかった。また、免疫組織化学でも、ARC においてキスペプチン免疫陽性細胞数は PTU 群で有意に減少していたが、AVPV のキスペプチン免疫陽性細胞数は両群間で有意差を認めなかった。本研究の結果から、甲状腺機能低下症における甲状腺ホルモンの欠乏が ARC のキスペプチンの発現低下を惹起し、この発現低下が性周期や生殖機能に影響を与える可能性が示唆された。第二次審査においては、甲状腺機能低下症モデルラットと臨床例との差について、モデルラットの組織学的所見について、キスペプチンニューロンの部位による染色性の違いや、各種ホルモン・ペプチドの受容体発現の有無について、さらには今後の展望について、など多岐にわたる質疑が行われたが、それぞれに対して適切な回答がなされた。

以上、甲状腺機能低下症に合併する生殖機能異常が ARC におけるキスペプチンの発現低下によるものである可能性を示した本論文は、甲状腺機能低下症における生殖機能の低下や性周期の不整が生じるメカニズムの解明や、今後の治療の発展に繋がると期待され、学位論文として十分に価値があるものと認定した。